



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K	A2	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/65448 (43) Date de publication internationale: 23 décembre 1999 (23.12.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01445 (22) Date de dépôt international: 16 juin 1999 (16.06.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/07612 17 juin 1998 (17.06.98) FR (71)(72) Déposants et inventeurs: IOULALEN, Karim [FR/FR]; 47, rue du Chant du Merle, F-31400 Toulouse (FR). RAYNAL, Rosanne [FR/FR]; Avenue de Levezou, F-12430 Villefranche de Panat (FR). (74) Représentant commun: IOULALEN, Karim; 47, rue du Chant du Merle, F-31400 Toulouse (FR).		(81) Etats désignés: AU, CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i>
(54) Title: COSMETIC OR DERMOPHARMACEUTICAL COMPOSITION IN THE FORM OF BEADS AND METHODS FOR PREPARING SAME (54) Titre: COMPOSITION COSMETIQUE OU DERMO-PHARMACEUTIQUE SOUS FORME DE PERLES ET PROCEDES POUR LA PREPARATION (57) Abstract <p>The invention concerns an anhydrous solid composition comprising at least a hydrophobic wax, an oil and talcum, having preferably the form of beads with size ranging from 1 to 10000 microns. The beads can contain a cosmetic or pharmaceutical active principle, pigments or an agri-food constituent. The invention also concerns the method for preparing said beads.</p> (57) Abrégé <p>Une composition solide anhydre comprend au moins une cire hydrophobe, une huile et du talc. Elle se présente de préférence sous forme de perles d'une taille comprise entre 1 et 10000 microns. Les perles peuvent contenir un principe actif cosmétique ou pharmaceutique, des pigments ou un composant agro-alimentaire. Le procédé pour la préparation des perles est décrit.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

Composition cosmétique ou dermo-pharmaceutique sous forme
de perles et procédés pour la préparation

- 5 La présente invention a pour objet un nouveau type de perle biocompatible capable de contenir diverses substances, des composants à activité biologique, des composants cosmétiques ou pharmaceutiques, des pigments ou produits de charges.

10 L'utilisation d'actifs, ou de tous composés ou substances, pour des applications topiques à visées cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques, nécessite l'incorporation à un support, dénommé composition pour les applications cosmétologie et support galénique pour les applications pharmaceutiques.

Les fonctions de ce support sont multiples :

- 15 - il doit permettre une application pratique au point d'administration. Dans le cas d'une application topique, à visée cosmétologique ou dermo-pharmaceutique, un fluide de comportement rhéologique adapté est la forme de support la plus souvent retenue.
- il doit permettre la dilution du principe actif ou des composés actifs pour obtenir la concentration souhaitée compatible avec l'effet recherché
20 - il doit apporter dans le cas des produits cosmétiques, un toucher le plus agréable possible. dans ce cas les propriétés sensorielles du support sont primordiales

La plupart des compositions topiques, cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques, sont des compositions aqueuses. On peut citer les gels, les lotions et les émulsions. Ces produits cosmétiques sont des démaquillants, des toniques, des compositions amincissantes, des
25 compositions anti-solaires, après-solaires, des produits capillaires, des produits d'hygiène, des dentifrices et certains produits de maquillage. Ce sont aussi des compositions dermo-pharmaceutiques.

Ces compositions aqueuses sont aujourd'hui très utilisées en raison de leur forte teneur en eau qui procure lors de l'application une sensation de fraîcheur sur la peau et la muqueuse. Elles ne
30 laissent pas de résidus, ne brillent pas et ne confèrent pas d'aspect ou de toucher gras à la peau.

Cependant ces compositions aqueuses, en particulier celles à phase aqueuse continue, présentent un certain nombre d'inconvénients rappelés dans le brevet FR 2 660554. Brièvement, on notera l'effet desséchant de ces compositions sur la peau, qui est mal supporté
35 par les personnes à peaux sèche ou normale. La capacité de gels et émulsions à pouvoir incorporer certains composants comme les huiles essentielles ou les parfums sans être déstabiliser, reste faible.

Les compositions de type émulsion contenant une phase grasse, présentent une consistance très onctueuse. Elles sont très recherchées car elles sont facilement appliquées à l'aide des doigts à
40 partir du conditionnement sous forme de pot ou de tube (Brevet FR 2734714). La grande stabilité de ces émulsions, est due à la présence de cires dans la phase grasse dont la température de fusion est généralement supérieure à 80°C. Leur préparation à une température supérieure à la température de fusion des cires, empêche l'utilisation de principes actifs thermosensibles.

45 En plus de l'effet desséchant observé, la phase aqueuse est un élément très favorable au développement de micro-organismes (Pharmacie galénique - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, A. Le Hir, Ed. Masson, page 88). Il est donc nécessaire d'incorporer à ces préparations, des agents limitant le développement microbien à large spectre. Ces agents, appelés conservateurs, peuvent présenter pour certains, une certaine toxicité vis à vis de la

peau. Ainsi l'utilisation de certains conservateurs est aujourd'hui très réglementée voire interdite pour certains comme le diisobutyl-phénoxy-éthoxy-éthyl-diméthyl-benzylammonium (Législation et réglementation-Produits cosmétiques et produits d'hygiène corporelle - Les éditions du Journal officiel-1997-page 229).

- 5 Enfin l'eau présente dans ces compositions cosmétiques et dermocosmétiques, constitue un milieu très favorable aux réactions radicalaires et en particulier aux réactions d'oxydations. Ainsi l'incorporation de molécules très sensibles au stress oxydatif comme la vitamine C ou certains acides gras ou certaines molécules polyinsaturées, est très difficile du fait de la très faible stabilité dans le temps.
- 10 Dans le cas des compositions associant une phase aqueuse et une phase lipidique, la présence indispensable de molécules amphiphiles à pouvoir tensioactif, permet la dispersion stable et le mélange des deux phases. Ces molécules peuvent présenter une certaine agressivité pour la peau (Les molécules de la beauté, de l'hygiène et de la protection pages 33-38, les tensioactifs, Pierre le Perchec, Ed Nathan). On cherche donc à réaliser des compositions anhydres dans
- 15 lesquelles des principes actifs peuvent être incorporés à des températures inférieures à 80°C et dont la texture est suffisamment onctueuse pour permettre un étalement satisfaisant avec les doigts.

- 20 Les formulations anhydres destinées aux applications cosmétiques et dermo-pharmaceutiques sont connues depuis longtemps. Les plus anciennes sont constituées d'huiles animales, végétales, minérales ou de leur mélange. Ces formes huileuses ne sont plus utilisées en raison de leur texture grasse. Les compositions de maquillage à phase grasse, sont surtout utilisées pour leurs propriétés d'adhérence à l'épiderme, de protection, de formation de film imperméable à l'eau. Les produits anhydres de maquillage se présentent le plus souvent sous
- 25 forme de solide compact, par exemple rouge à lèvres, ou sous forme de crème. (Peau-Soins cosmétiques et Préparations dermo-pharmaceutiques-R. Raoult, Ed. Porphyre page 106).

- Ces compositions, si elles sont intéressantes, restent néanmoins très grasses et épaisses. D'autre part, leur stabilité implique la présence de cires dont les températures de fusion généralement supérieures à 80°C empêche l'emploi de principes actifs thermosensibles.
- 30 Une amélioration est proposée dans le brevet français FR 2 734714, avec l'utilisation dans la composition d'une association entre autre d'argile organomodifiée, de particules polymériques, de silice pyrogénée, dispersées dans une phase grasse sans utilisation de cire. Cette composition sous forme de gel anhydre, même si elle reste grasse, est suffisamment onctueuse pour être étalée avec les doigts. Elle peut incorporer des molécules thermosensibles.
- 35 Cependant les argiles utilisées, sont modifiées par des sels d'ammonium quaternaire gras pouvant être irritants pour la peau. Enfin la phase grasse comporte des huiles à caractère amphiphile, conférant un aspect brillant à la peau.

- 40 Après différentes études, nous avons constaté que les inconvénients des compositions de l'art antérieur, à savoir :

- l'effet desséchant, la présence de tensioactifs, d'antioxydants, l'impossibilité d'utilisation de molécules sensibles au stress oxydatif pour les compositions aqueuses
 - l'effet gras, l'impossibilité d'utilisation de molécules thermosensibles, l'effet brillant et la difficulté d'étalement pour les compositions anhydres
- 45 pouvaient être résolus par l'utilisation de perles de composition strictement anhydre et dépourvues complètement d'agents tensioactifs, définissant l'objet de l'invention.

- De façon surprenante, nous avons découvert que l'association d'huiles, de cires minérales, de cires animales ou végétales, de talc et de silice, donne une composition solide, stable dans le temps, pouvant contenir des actifs, et qui présente une texture non grasse, fondante, filmogène,
- 50 facile à étaler sans donner de résidus, ni d'aspect brillant.

Cependant cette composition n'est pas assez onctueuse pour pouvoir être prélevée facilement à l'aide des doigts à partir d'un conditionnement sous forme de pot ou de tube.

Nous avons découvert que des particules préparées à partir de cette composition, utilisées seules, adhèrent suffisamment à l'épiderme pour être prélevées aisément avec les doigts et être appliquées en conservant les propriétés de la composition. Nous nommerons perles, les particules issues de la mise en forme de ces compositions. La composition apparaît comme étant dans un état dispersé, permettant des applications topiques cosmétiques et dermo-pharmaceutiques.

La présente invention, dans l'un de ses aspects, a donc pour objet une composition comprenant au moins une cire hydrophobe, une huile non amphiphile et du talc. La température de fusion finale doit être comprise entre 15°C et 70°C et de préférence entre 20°C et 45°C.

Les compositions conformes à l'invention, sont constituées essentiellement de cire ou de mélanges de cires minérales, d'huiles minérales non grasses, non amphiphiles, de talc et de silices. Elles peuvent contenir en outre des additifs huileux pâteux ou solides, des ingrédients actifs liposolubles ou hydrosolubles.

La composition contient généralement de 0,1 % à 40 % de cire de paraffine ou d'un mélange de cire de paraffine et de cires choisies préférentiellement parmi :

- la cire de Carnauba
- la cire de Candellila

- la cire d'Alfa

- l'ozokérite

- les cires végétales comme la cire d'olivier, la cire de riz, la cire de jojoba hydrogénée ou les cires absolues de fleurs

- les cires d'abeilles et cires d'abeilles modifiées

Il est possible d'utiliser d'autres matrices cireuses, mais le mélange obtenu doit être caractérisé par un point de fusion inférieur à 90°C, par l'absence de composés tensioactifs, par un comportement hydrophobe et une non mouillabilité par l'eau.

Dans le mélange de cires, la cire de paraffine représente de préférence au moins 40 % en poids par rapport au poids total du mélange de cires.

Outre les cires mentionnées ci-dessus, la composition selon l'invention contient généralement une huile minérale ou un mélange d'huiles minérales, préférentiellement une huile de paraffine ou un mélange d'huiles de paraffine et d'huile minérales ou d'huiles de synthèses choisies parmi :

- les huiles de silicones hydrophobes de viscosité comprise entre 5 et 9000 centistokes et plus particulièrement :

- les cyclométhicones

- les huiles organofluorées lipophiles

- le perhydrosqualène

Dans le mélange des huiles, l'huile de paraffine représente de préférence de 4 % à 90 % en poids par rapport au mélange. D'autres composés huileux comme l'alcool oléique, la lanoline, l'huile de tournesol, l'huile de palme, peuvent être utilisés, mais le mélange huileux obtenu doit être caractérisé par un comportement hydrophobe, une absence de miscibilité avec l'eau et un point de fusion compris entre 0°C et 45 °C.

Outre les huiles et les cires mentionnées ci-dessus, la composition selon l'invention contient du talc parfois additionné de silice. On choisit préférentiellement un talc de granulométrie fine, inférieure à 5 micromètres et une silice pyrogénée n'ayant pas subi de dérivation chimique. La composition contient généralement de 0,5 % à 10 % en poids de particules de talc et de silice.

Il est en outre possible pour ajuster la consistance, d'introduire dans la composition des argiles ou leurs dispersions huileuses, des gommes de silicones phénylées, des amidons, des structurants des corps gras.

Une forme particulièrement préférée de composition selon l'invention, contient en plus un polyoxyéthylène glycol, dont l'ajout permet d'améliorer les qualités de douceur et de fondant des compositions.

Les compositions selon l'invention sont obtenues par mélange à chauffage modéré. Plus précisément ces compositions sont obtenues par un procédé caractérisé par le fait que l'on mélange à la température de fusion de la cire, la cire et l'huile jusqu'à obtenir un mélange caractérisé par une température de fusion inférieure à la température de fusion de la cire. Le rapport initial entre la cire et l'huile peut être modulé pour que la température de fusion du mélange final, soit inférieure à la température de dégradation du composé à incorporer le plus sensible à la chaleur. Dans la pratique, le pourcentage en poids de cire hydrophobe dans le mélange est compris entre 1 et 40 %. Le mélange final doit être solide à température ambiante et présenter préférentiellement un point de fusion de 30°C. Le mélange est ensuite refroidi sous agitation adaptée, à une température supérieure de 2°C ou 3°C à son point de fusion, pour permettre l'inclusion des actifs cosmétiques ou pharmaceutiques, des huiles de silicones, des polyoxyéthylènes-glycols, du talc, de la silice.

Les compositions obtenues sont ensuite mises en forme pour donner des particules sphériques hydrophobes appelées perles.

La présente invention dans l'un de ses aspects, a donc pour objet une composition anhydre, sans agents émulsionnants ou tensioactifs. La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des perles à partir des compositions telles que définies ci-dessus.

Les principales techniques de préparation de particules sphéroïdes, sont essentiellement des techniques mécaniques. Par exemple, la granulation à chaud autour d'un noyau solide dans une turbine ou par un lit d'air fluidisé ou dans un mélangeur planétaire, par passage à travers une filière, par moulage, coulage ou injection à chaud ou sous pression dans des moules. Ces techniques ont toutes l'inconvénient de nécessiter un équipement important et ne permettent pas une modulation facile de la taille des particules. Les procédés sont longs et la composition est soumise à des stress thermique, mécanique et oxydatif dans le cas de la mise en forme sous pression à chaud.

La technique d'évaporation de solvant décrite dans le brevet FR 0 505 648, est basée sur la dispersion d'une phase organique contenant les produits constitutifs des particules et des agents dispersants, dans une phase aqueuse non miscible sous agitation. Cette étape est suivie de l'élimination sans agitation du solvant organique sous pression réduite, permettant la formation des particules. Cette méthode ne permet pas d'obtenir des particules de grande taille. De plus l'élimination complète du solvant est très difficile et enfin, les particules obtenues contiennent tout ou partie de l'agent dispersant.

Les techniques basées sur l'extrusion et/ou le broyage impliquent la formation de particules de surfaces irrégulières et soumettent la composition à des stress thermique, mécanique et oxydatif.

Des techniques moins agressives ou requérant peu d'échauffement, existent pour le traitement de substances sensibles à la température, à l'oxydation et au stress mécanique. Ce sont les méthodes dites de solidification par le froid.

Dans la description du brevet EP 0 438359, le mélange fondu contenant les actifs et les excipients, est dispersé sous forme de gouttelettes par passage à travers une buse, dans une tour où elles sont refroidies par un gaz froid à contre courant, puis récupérées. Si cette technique présente une nette amélioration par rapport aux techniques précédentes, elle reste complexe à mettre en oeuvre, l'étape de dispersion est difficile à maîtriser et la taille des particules n'est pas facilement modulable. On ne peut pas obtenir ou difficilement des particules dont la taille est supérieure à un millimètre. Enfin, cette technique ne permet pas d'obtenir de grands rendements.

Les techniques basées sur le refroidissement de la composition fondue, maintenue en mouvement dans un liquide non solvant comme l'eau, décrite dans les brevets FR 2 705232, FR 2 660 534, EP 0 045 008, sont appelées techniques par fusion chaude.

Ces techniques décrites par Langer (E. Mathiowicz et R. Langer, Journal of Controlled Release, 5, 1987, pages 13-22), consistent à disperser la composition ou mélange, préalablement fondue, dans un liquide porté à la même température, avec lequel elle n'est pas miscible. Les gouttelettes obtenues, sont solidifiées par refroidissement du milieu de dispersion sous agitation. L'homme de l'art sait que l'une des grandes difficultés de ces procédés, est d'obtenir une bonne stabilisation de l'émulsion réalisée. En effet, si l'agitation n'est pas suffisante, les gouttelettes ont tendance à fusionner pour reconstituer les deux phases. L'émulsion doit être stabilisée sans variations de la taille des gouttelettes jusqu'à refroidissement sous la température de solidification. La taille des gouttelettes dépend de la vitesse d'agitation, de la viscosité du milieu de dispersion, et bien sûr de la présence d'agents tensioactifs ou émulsionnants. Dans les brevets FR 2 658829 et EP 0 045008, la dispersion est stabilisée par la présence d'agents amphiphiles et par le maintien d'une agitation importante. Si ces procédés sont intéressants, ils ne permettent pas d'obtenir des particules de tailles supérieures à 1000 micromètres et l'élimination des agents tensioactifs reste très difficile.

Dans la description du brevet FR 2 660554, le procédé ne fait pas appel à l'utilisation d'agent émulsionnant, car la composition lipidique contient des composés amphiphiles permettant de stabiliser la dispersion en phase aqueuse. De telles compositions ne permettent pas la préparation de particules supérieures à 1000 micromètres par ce procédé, et les particules ainsi préparées peuvent s'hydrater et absorber jusqu'à huit fois le poids d'eau. Ce procédé n'est donc pas compatible avec les compositions strictement hydrophobes.

Dans la description du brevet FR 2 705232, le mélange du principe actif à la composition à base de polymère hydrophobe, est réalisé lors de la dispersion dans une phase aqueuse à une température supérieure à la température de transition vitreuse. Ce procédé a l'inconvénient d'être long car la dispersion à chaud doit être maintenue jusqu'à la fin de l'encapsulation de composés actifs par les gouttelettes.

Selon l'invention, il est proposé un nouveau procédé pour la préparation de particules, à partir des compositions conformes à la présente invention, dans lesquelles les inconvénients des techniques décrites dans les procédés précédents, peuvent être évités.

En comparaison avec les procédés des brevets mentionnés ci-dessus, le procédé de la présente invention, est réalisé sans utiliser d'agent émulsionnant, ni solvant, ni particules préformées et il est beaucoup plus rapide. Les particules obtenues selon la présente invention, sont sphériques, de tailles comprises entre 1 et 10 000 micromètres. Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, les perles ont une taille comprise entre 1000 et 10 000 micromètres et contiennent, dissous ou dispersés dans leur matrice, des composants cosmétiques, pharmaceutiques, biotechnologiques. Selon cette forme de réalisation, la composition lipidique des perles sert de support et de véhicule à des composants tels que des parfums, des huiles essentielles, des arômes, des pigments, des charges, des colorants, des enzymes et coenzymes et d'autres substances actives cosmétiques. La capacité de chargement des perles peut s'étendre de 0,02 % à 75 % par rapport au poids de perles.

L'homme de l'art sait que lorsqu'on effectue l'incorporation de ces composants dans les perles, il convient de choisir une composition lipidique appropriée de telle sorte que le procédé puisse être mis en oeuvre et que les perles soient solides à température ambiante avec une taille comprise de préférence entre 1000 et 10 000 micromètres.

Parmi les composants cosmétiques pouvant être incorporés dans les perles, on peut citer les vitamines ou provitamines A, B, C, D, E, PP et leurs esters, des hydratants, de la mélanine, les caroténoïdes, les substances anti-radicalaires, les hydroxyacides, les antiseptiques, les antiacnéiques, les antipelliculaires, les filtres U.V., les kératolytiques tels que l'acide salicylique

et ses sels, les molécules agissant sur la pigmentation, sur l'inflammation, les agents émollients tels que les esters gras, les substituts ou constituants du sébum, les extraits biologiques, les colorants du cheveu, les antiperspirants, les molécules capables de piéger les odeurs et arômes, les molécules dites à effet amincissant. D'autres composants peuvent être incorporés dans les perles, comme les charges adoucissantes ou lubrifiantes pour la peau tels que le talc, le kaolin, le mica, les nanotitanes, les poudres de microbilles polymériques de polyamides ou au contraire des poudres destinées à l'abrasion à partir de particules de silices ou d'origine polymérique ou d'origine végétale.

Les perles peuvent contenir aussi des conservateurs, des antioxydants, des colorants et pigments ainsi que des agents matifiants comme par exemple le carbonate de magnésium, l'amidon, la poudre de zinc, l'oxyde de zinc, les microbilles siliconées Tospearl de Toshiba. On peut incorporer à ces perles d'autres microparticules ou microcapsules, des systèmes vecteurs ou matriciels contenant des principes actifs, des cellules et organites cellulaires. Enfin, ces perles peuvent contenir des composants pharmaceutiques destinés à traiter des pathologies cutanées ou mucosales ou capables de diffusion transdermique.

Dans cette description, le terme composant actif est utilisé pour désigner n'importe quelle substance thérapeutique active ou mélange pouvant être avantageusement administrés à l'homme ou aux autres animaux pour diagnostiquer, soigner, réduire, traiter ou prévenir la maladie. A titre d'exemples, on peut citer les antibiotiques, les hormones et dérivés, la nicotine, les antihistaminiques, les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, les agents antiallergiques, les anesthésiques locaux, les vasodilatateurs, les antiviraux, les anticorps et molécules agissant sur le système immunitaire. Cette liste exhaustive n'est en aucun cas limitative.

Dans le cas d'une administration par voie orale de ce type de particules, il convient de choisir une composition appropriée, compatible en terme de toxicité, de biocompatibilité, et de biodégradabilité avec l'absorption par voie orale. Dans ce cas les composants seront choisis parmi les composants déjà utilisés pour l'administration par voie orale et de telle sorte que les perles formées conservent leurs propriétés d'incorporation et de stabilisation des composants actifs.

Les perles selon l'invention peuvent contenir des pigments minéraux ou organiques y compris des pigments nacrés. Parmi les pigments organiques, on peut citer le noir de carbone, différents pigments organiques D et C Red, orange ou yellow codifiés dans le colour index. Parmi les colorants minéraux, on peut citer les dioxydes de titane, les oxydes de fer, rouge, brun, noir ou jaune, les oxydes de chrome, les outremer polysulfure d'aluminosilicate, le pyrophosphate de manganèse, le bleu de Prusse ou ferrocyanure ferrique et les bleus cyaniques. Les pigments sont présents dans les perles dans des concentrations allant de 0 à 30 % et préférentiellement de 1 % à 20 % en poids par rapport au poids de perle.

Les perles selon l'invention chargées en pigments, peuvent être utilisées comme bases de produit de maquillage tels que des fonds de teint, des embellisseurs de teint, des correcteurs de maquillage, des crèmes teintées, des fards à paupières, des fards à joues, des rouges à lèvres.

La présente invention dans l'un de ses aspects, a donc pour objet un procédé de préparation de perles contenant des pigments. Les perles contenant des pigments selon l'invention, peuvent être utilisées comme base de produits cosmétiques. Selon cette forme de réalisation, la taille des perles peut être inférieure à 10 micromètres. Dans ces conditions, les perles peuvent être utilisées pour l'incorporation de pigments destinés à l'élaboration de peintures, encres et teintures.

Selon l'invention, il est proposé un nouveau procédé pour la préparation de particules appelées perles, dans lequel les inconvénients des techniques décrites dans les procédés rappelés ci-dessus peuvent être évités.

En comparaison avec les techniques de fusion chaude, le procédé de la présente invention, ne fait pas intervenir d'agents émulsionnants ni de produits amphiphiles dans la composition, pour

permettre une dispersion stable lors de la phase de solidification par refroidissement. Le mélange des différents composants et principes actifs constituant la composition à partir de laquelle seront obtenues les perles, est réalisé dans une première étape du procédé. Ce mélange est réalisé à chaud à 2°C ou 3 °C au dessus du point de fusion du composé présentant le point de fusion le plus élevé. L'homme de l'art sait qu'il est nécessaire d'appliquer un mode d'agitation approprié à la dispersion de tous les composants. Puis la formation des gouttelettes de la composition est réalisée en dispersant la composition dans un gel préalablement porté à la même température, avec lequel elle est non miscible, de viscosité suffisamment élevée pour figer la dispersion. Il est préférable d'injecter la composition au sein du gel, par exemple par un orifice situé à la base du réacteur. L'agitation qui doit être maintenue tout au long de l'injection a pour caractéristique de présenter une pale équipée d'une ancre, destinée à disperser la composition et une deuxième pale axiale équipée d'une hélice tripale destinée à former les gouttelettes de dispersion de taille souhaitée. Cette dernière étape est extrêmement rapide puisque les gouttelettes sont obtenues au fur et à mesure de l'injection de la composition. L'agitation n'a pas besoin d'être maintenue car les gouttelettes sont figées dans le gel. Dès la fin de l'injection, elles sont refroidies immédiatement sous la température de solidification puis lavées et récupérées sèches.

Ce procédé est donc rapide et ne nécessite pas d'étape d'agitation longue et délicate, il permet d'incorporer le principe actif à la composition dès la première phase de mélange des différents produits de la composition.

Parmi les agents gélifiants appropriés pour la formation des gels utilisés comme milieu de dispersion selon l'invention, on peut citer les polymères carboxyvinyles tels que les carbopols neutralisés par la soude, les carraghénanes, les épaississants et gélifiants polysaccharidiques comme les xanthanes, les gommes de guar et de caroube, les alginates, les dérivés de cellulose, les pectines, l'agar.

Les gels utilisés dans le procédé de préparation des perles, ont une concentration généralement comprise entre 0,1 % et 50 % en poids par rapport au poids total de gel.

Les perles obtenues présentent une grande homogénéité de taille et peuvent être manipulées industriellement sans précaution particulière. Les exemples qui suivent ne sont pas limitatifs, ils servent seulement à illustrer l'invention.

EXEMPLES

Exemple 1 : Perles contenant des pigments

Exemple donné pour la fabrication de 100 g de perles contenant des pigments :

Composition :

- Huile de paraffine	56 g
- Paraffine	15 g
- Cire d'abeille	2 g
- Huile de silicone	5 g
- Oxyde de fer jaune	3 g
- Oxyde de fer rouge	2 g
- Oxyde de fer noir	0,5 g
- Dioxyde de titane	6 g
- Talc	5 g
- Silice	2 g
- Filtre solaire Parsol	3 g
- Parfum	0,2 g
- Conservateur	0,3 g

Mode opératoire :

Dans un récipient thermostaté, l'ensemble des substances de la composition est mélangé à chaud à 2°C ou 3°C au dessus du point de fusion du composé présentant le point de fusion le plus élevé. On ajoute en dernier les composants les plus fragiles. Dans le cas où des composants ne sont pas miscibles dans la composition, la dispersion de ces composants dans la phase lipidique, est réalisée à l'aide d'une turbine à une vitesse de 1000 tours/min. Lorsque le mélange est homogène, il est ajouté à 600 ml de gel aqueux à 4 % de carbopol Ultrez 10, neutralisé à pH 6,5 avec de la soude, préalablement porté à la même température que le mélange et contenu dans un réacteur équipé d'un double système d'agitation à ancre et à hélice tripale. Pendant l'addition de la composition, la vitesse d'agitation de l'ancre est de 40 tours/min. et la vitesse d'agitation de l'hélice tripale est de 135 tours/min.. L'agitation est maintenue pendant 2 minutes après la fin de l'addition de la composition, puis stoppée. La dispersion est alors refroidie à 15°C. Les perles sont récupérées par tamisage puis lavées à l'eau distillée et récupérées. Les perles ainsi obtenues ont une taille de 3 mm et peuvent être utilisées comme fond de teint.

Exemple 2 : Perles contenant des vitamines**Composition :**

20	- Huile de paraffine	55 g
	- Paraffine	16 g
	- Huile de silicone	6 g
	- Polyoxyéthylène glycol 400	6 g
	- Talc	6 g
25	- Vitamine E	0,5 g
	- Provitamine A	0,3 g
	- Silice	4 g
	- Dioxyde de titane	3 g
	- Filtre solaire	3 g
30	- Conservateur	0,2 g

Mode opératoire :

Le mode opératoire est identique à celui décrit dans l'exemple 1

Les perles obtenues ont une taille de 3,5 mm et peuvent être utilisées comme soin anti-âge.

Exemple 3 : Perles chargées en huiles essentielles et huiles végétales**Composition :**

40	- Huile de vaseline liquide	62 g
	- Paraffine	16 g
	- Cire d'abeille	1 g
	- Huile de silicone	9 g
	- Huile d'amande douce	2 g
	- Essence de thym	0,5 g
45	- Essence de marjolaine	0,5 g
	- Vitamine E	0,5 g
	- Talc	5 g
	- Kaolin	1 g
	- Silice	1 g
50	- Parfum	0,2 g
	- Conservateur	0,3 g

Mode opératoire :

Le mode opératoire est identique à celui décrit dans l'exemple 1

5 Les perles obtenues ont une taille de 3 mm et peuvent être utilisées comme soin adoucissant et apaisant.

Exemple 4 : Perles contenant des produits anti-solaires**Composition :**

10	-Huile de paraffine	46 g
	- Paraffine	22,8 g
	- Huile de silicone	10 g
	- Cire de Carnauba	1 g
	- Lanoline	1 g
15	- Filtre anti-solaire Solécran	6 g
	- Talc	5 g
	- Silice	1 g
	- Oxyde de zinc	2 g
	- Dioxyde de titane	5 g
20	- Conservateur	0,2 g

Mode opératoire:

Le mode opératoire est identique à celui décrit dans l'exemple 1 .

25 Les perles obtenues ont une taille de 4 mm et peuvent être utilisées comme soin de protection solaire.

Exemple 5 : Perles contenant un pigment**Composition :**

30	- Huile de paraffine	69 g
	- Paraffine	15 g
	- Noir de carbone	8 g
	- Talc	8 g

35 Mode opératoire :

Le mode opératoire reste identique à celui décrit dans l'exemple 1, excepté la concentration en carbopol Ultrez 10 dont la concentration est ramenée à 1,1 % dans cet exemple et la vitesse d'agitation de l'hélice tripale qui est ici de 400 tours/min.. Les perles chargées en pigments ainsi obtenues ont une taille de 25 micromètres et peuvent être utilisées dans l'industrie de

40 l'encre, des teintures et des peintures.

Exemple 6 : Perles chargées en erythromycine**Composition :**

45	- Paraffine	64 g
	- Huile de vaseline	18 g
	- Talc /	8 g
	- P.E.G. 300	4 g
50	- Erythromycine base	4 g

Mode opératoire :

Le mode opératoire reste identique à celui décrit dans l'exemple 1, excepté la concentration en carbopol Ultrez 10 dont la concentration est ramenée à 3,8. Les perles chargées en érythromycine ainsi obtenues, ont une taille de 2 mm et peuvent être utilisées pour les applications pharmaceutiques liées au traitement par antibiothérapie cutanée.

5

Exemple 7 : Perles contenant des vitamines

Composition :

	- Huile de palme	32 g
10	- Huile d'arachide	10 g
	- Margarine	43,8 g
	- Talc	10 g
	- Vitamine E	0,5 g
	- Vitamine C	2 g
15	- Conservateur	0,2 g

Mode opératoire :

Le mode opératoire est identique à celui décrit dans l'exemple 1. Le gel de carbopol est remplacé par une solution visqueuse à 2% de gomme de caroube. Les perles obtenues
20
présentent une taille de 1 mm et peuvent être utilisées comme complément alimentaire vitaminé.

Exemple 8 : Perles contenant des cellules

Composition :

25	- Paraffine	49 g
	- Huile de vaseline	6 g
	- Huile de palme	20 g
	- Saccharomycès Cerevisiae dessiqué	20 g
30	- Talc	5 g

Mode opératoire :

Le mode opératoire est identique à celui décrit dans l'exemple 1. Les perles contenant des
35
cellules présentent une taille de 1 mm.

Exemple 9 : Préparation d'une formulation contenant des perles chargées en huiles essentielles pour obtenir un gel apaisant

40 On prépare un gel ayant la composition suivante :

	- Carbopol Ultrez 10	0,15 g
	- Glycérine	4 g
	- Lanoline	4 g
	- Conservateur	0,3 g
45	- Eau q.s.p.	100 g

A température ambiante, on incorpore à 60 g de ce gel, sous agitation, 40 g de perles chargées en huiles essentielles obtenues selon l'exemple 3.

50

REVENDICATIONS

- 5 1/ Composition sous forme de mélange solide hydrophobe, ne contenant pas d'eau ni de tensio-actifs, ni d'agents émulsionnants et caractérisée par le fait qu'elle comprend au moins une cire hydrophobe, une huile et du talc.
- 10 2/ Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce que la température de fusion finale doit être comprise entre 15°C et 70°C.
- 15 3/ Composition selon les revendications 1 et 2 caractérisée en ce que l'huile utilisée est une huile choisie parmi les huiles minérales, les huiles synthétiques, les huiles siliconées, les huiles fluorées, les huiles végétales ou leur mélange.
- 20 4/ Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la cire hydrophobe est choisie parmi
- la cire de paraffine
 - la cire de Carnauba
 - la cire de Candellila
 - la cire d'Alfa
 - l'ozokérite
 - les cires végétales comme la cire d'olivier, la cire de riz, la cire de jojoba hydrogénée ou les
 - 25 cires absolues de fleurs
 - les cires d'abeilles et cires d'abeilles modifiées
 - ou leur mélange
- 30 5/ Composition selon les revendications 3 et 4, caractérisée en ce que l'huile est une huile de paraffine et la cire est une cire de paraffine.
- 6/ Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée par la présence d'huile de silicone, de polyoxyéthylène glycol 300 et de silice comme adjuvants.
- 35 7/ Procédé pour la préparation de perles de forme sphérique consistant en une matrice lipidique hydrophobe de point de fusion compris entre 15°C et 70°C, pouvant contenir au moins un composant actif, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :
- le mélange des différents composants et principes actifs est réalisé à chaud à 2°C ou 3°C au dessus du point de fusion du composé présentant le point de fusion le plus élevé.
 - 40 - la dispersion par injection sous agitation du mélange dans un gel préalablement porté à la même température que le mélange, avec lequel il est non miscible, de viscosité suffisamment élevée pour figer la dispersion des perles formées.
 - l'arrêt de l'agitation dès la fin de l'injection et refroidissement de la dispersion sous la température de solidification des perles.
 - 45 - la récupération et le lavage des perles.
- 8/ Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'addition du mélange est réalisée par injection sous agitation à la partie inférieure du récipient contenant le gel.

9/ Procédé selon les revendications 7 et 8, caractérisé en ce que l'agitation du gel lors de l'injection, est obtenue à l'aide d'une pale équipée d'une ancre et d'une pale coaxiale équipée d'une hélice.

5 10/ Procédé selon les revendications 7 à 9, caractérisé en ce que le gel est préparé à partir d'agents gélifiants choisis parmi les polymères carboxyvinyles tels que les carbopols, les carraghénanes, les épaississants et gélifiants polysaccharidiques comme les xanthanes, les gommes de guar et de caroube, les alginates, les dérivés de cellulose, les pectines, l'agar.

10 11/ Procédé selon les revendications 7 à 10, caractérisé en ce que le gel présente une concentration en agent gélifiant comprise entre 0,1 % et 50 % en poids par rapport au poids total de gel.

15 12/ Perles caractérisées en ce qu'elles sont préparées selon les procédés des revendications 7 à 11.

13/ Perles caractérisées en ce qu'elles sont préparées à partir d'une composition de l'une quelconque des revendications 1 à 6.

20 14/ Perles selon les revendications 12 et 13, caractérisées en ce que leur taille est comprise entre 1 et 10000 µm.

25 15/ Perles selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisées en ce qu'elles contiennent un ou plusieurs composants actifs cosmétiques ou pharmaceutiques solubles ou non dans les perles.

30 16/ Perles selon l'une quelconque des revendications 12 à 15, caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un composant actif cosmétique ou pharmaceutique choisi parmi : les vitamines ou provitamines A, B, C, D, E, PP et leurs esters, les hydratants, la mélanine, les caroténoïdes, les substances anti-radicalaires, les hydroxyacides, les antiseptiques, les antiacnéiques, les antipelliculaires, les filtres U.V., les kératolytiques tels que l'acide salicylique et ses sels, les molécules agissant sur la pigmentation, sur l'inflammation, les agents émollients tels que les esters gras, les substituts ou constituants du sébum, les extraits biologiques, les colorants du cheveu, les antiperspirants, les molécules capables de piéger les odeurs et arômes, 35 les molécules dites amincissantes. D'autres composants peuvent être incorporés dans les perles, comme les charges adoucissantes ou lubrifiantes pour la peau tels que le talc, le kaolin, le mica, les nanotitanes, les poudres de microbilles polymériques de polyamides ou au contraire les poudres destinées à l'abrasion à partir de particules de silices ou d'origine polymérique ou d'origine végétale, les conservateurs, les antioxydants, les colorants et pigments ainsi que des 40 agents matifiants comme par exemple le carbonate de magnésium, l'amidon, la poudre de zinc, l'oxyde de zinc, les microbilles siliconées, des microparticules ou des microcapsules, des systèmes vecteurs ou matriciels contenant des principes actifs, des cellules et organites cellulaires, les antibiotiques, les hormones et dérivés, la nicotine, les antihistaminiques, les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, les agents antiallergiques, les anesthésiques 45 locaux, les vasodilatateurs, les antiviraux, les anticorps et molécules agissant sur le système immunitaire.

17/ Perles selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisées en ce qu'elles contiennent un pigment utilisé pour la préparation des encres, des peintures et des teintures.

50

18/ Perles selon la revendication 12, caractérisées en ce qu'elles contiennent des composants autorisés pour les applications agro-alimentaires.

19/ Composition cosmétique ou dermo-pharmaceutique caractérisée par le fait qu'elle contient en suspension dans la phase continue, des perles selon l'une quelconque des revendications 12 à 18.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 47/06, 47/02, 9/16, 9/06, 7/00, 7/48		A3	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/65448 (43) Date de publication internationale: 23 décembre 1999 (23.12.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01445 (22) Date de dépôt international: 16 juin 1999 (16.06.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/07612 17 juin 1998 (17.06.98) FR (71)(72) Déposants et inventeurs: IOULALEN, Karim [FR/FR]; 47, rue du Chant du Merle, F-31400 Toulouse (FR). RAYNAL, Rosanne [FR/FR]; Avenue de Levezou, F-12430 Villefranche de Panat (FR). (74) Représentant commun: IOULALEN, Karim; 47, rue du Chant du Merle, F-31400 Toulouse (FR).			(81) Etats désignés: AU, CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> (88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 17 février 2000 (17.02.00)
(54) Title: COSMETIC OR DERMOPHARMACEUTICAL COMPOSITION IN THE FORM OF BEADS AND METHODS FOR PREPARING SAME (54) Titre: COMPOSITION COSMETIQUE OU DERMO-PHARMACEUTIQUE SOUS FORME DE PERLES ET PROCÉDES POUR LA PRÉPARATION (57) Abstract <p>The invention concerns an anhydrous solid composition comprising at least a hydrophobic wax, an oil and talcum, having preferably the form of beads with size ranging from 1 to 10000 microns. The beads can contain a cosmetic or pharmaceutical active principle, pigments or an agri-food constituent. The invention also concerns the method for preparing said beads.</p> (57) Abrégé <p>Une composition solide anhydre comprend au moins une cire hydrophobe, une huile et du talc. Elle se présente de préférence sous forme de perles d'une taille comprise entre 1 et 10000 microns. Les perles peuvent contenir un principe actif cosmétique ou pharmaceutique, des pigments ou un composant agro-alimentaire. Le procédé pour la préparation des perles est décrit.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LJ	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 99/01445

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K47/06 A61K47/02 A61K9/16 A61K9/06 A61K7/00
A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 357 731 A (ETHICHEM LIMITED) 26 June 1974 (1974-06-26) page 3, line 70 - line 116 page 4; example 8	1-5
X	FR 885 716 A (VASENOLWERKE) 23 September 1943 (1943-09-23) the whole document	1-6
X	US 4 800 076 A (BHAT ET AL.) 24 January 1989 (1989-01-24) column 8 -column 9; examples 9,10	1-6
X	EP 0 720 845 A (L' ORÉAL) 10 July 1996 (1996-07-10) the whole document claim 10	1-6
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November 1999

Date of mailing of the international search report

06/12/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01445

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 486 800 A (L' ORÉAL) 22 January 1982 (1982-01-22) page 6 -page 7; example 3	1-5
X	V.D. VILIVALAM ET AL.: "development and evaluation of controlled-release diclofenac microspheres and tabletted microspheres" JOURNAL OF MICROENCAPSULATION, vol. 11, no. 4, 1 July 1994 (1994-07-01), pages 455-470, XP000451975 London /GB) page 456 -page 457; figure 1 page 459, paragraph 2 page 460; table 1 page 461, paragraph D	7,11,12, 14-16
X	WO 96 29056 A (GEBRO BROSCHEK GMBH) 26 September 1996 (1996-09-26) the whole document	12, 14-16,19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/FR 99/01445

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1357731	A	26-06-1974	NONE	
FR 885716	A	23-09-1943	NL 63127 C	
US 4800076	A	24-01-1989	AU 611131 B	06-06-1991
			AU 1305588 A	15-09-1988
			CA 1306953 A	01-09-1992
			ES 2009187 A	01-09-1989
			GR 88100152 A,B	31-01-1989
			IE 61761 B	30-11-1994
			IT 1219857 B	24-05-1990
			JP 63243015 A	07-10-1988
			KR 9616196 B	06-12-1996
			NO 178094 B	16-10-1995
			NZ 223705 A	27-03-1990
			PH 24775 A	30-10-1990
			PT 86946 A,B	01-04-1988
			SE 503137 C	01-04-1996
			SE 8800786 A	14-09-1988
EP 720845	A	10-07-1996	FR 2729077 A	12-07-1996
			AT 155035 T	15-07-1997
			BR 9600411 A	03-03-1998
			CA 2166583 A	06-07-1996
			DE 69500420 D	14-08-1997
			DE 69500420 T	23-10-1997
			ES 2108537 T	16-12-1997
			JP 8231374 A	10-09-1996
			JP 8231373 A	10-09-1996
FR 2486800	A	22-01-1982	NONE	
WO 9629056	A	26-09-1996	AU 697767 B	15-10-1998
			AU 4930796 A	08-10-1996
			BR 9607668 A	16-06-1998
			CA 2211006 A	26-09-1996
			CZ 9702840 A	12-11-1997
			DE 29680194 U	19-03-1998
			EP 0814776 A	07-01-1998
			HU 9801175 A	28-08-1998
			JP 11502809 T	09-03-1999
			NO 974023 A	02-09-1997
			NZ 303085 A	25-11-1998
			PL 322267 A	19-01-1998
			SK 99797 A	14-01-1998
			US 5894019 A	13-04-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demr. Internationale No
PCT/FR 99/01445

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K47/06 A61K47/02 A61K9/16 A61K9/06 A61K7/00
A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	GB 1 357 731 A (ETHICHEM LIMITED) 26 juin 1974 (1974-06-26) page 3, ligne 70 - ligne 116 page 4; exemple 8 ---	1-5
X	FR 885 716 A (VASENOLWERKE) 23 septembre 1943 (1943-09-23) le document en entier ---	1-6
X	US 4 800 076 A (BHAT ET AL.) 24 janvier 1989 (1989-01-24) colonne 8 -colonne 9; exemples 9,10 ---	1-6
X	EP 0 720 845 A (L' ORÉAL) 10 juillet 1996 (1996-07-10) le document en entier revendication 10 ---	1-6
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 novembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/12/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Benz, K

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 99/01445

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 486 800 A (L' ORÉAL) 22 janvier 1982 (1982-01-22) page 6 -page 7; exemple 3	1-5
X	V.D. VILIVALAM ET AL.: "development and evaluation of controlled-release diclofenac microspheres and tabletted microspheres" JOURNAL OF MICROENCAPSULATION, vol. 11, no. 4, 1 juillet 1994 (1994-07-01), pages 455-470, XP000451975 London /GB) page 456 -page 457; figure 1 page 459, alinéa 2 page 460; tableau 1 page 461, alinéa D	7,11,12, 14-16
X	WO 96 29056 A (GEBRO BROSCHEK GMBH) 26 septembre 1996 (1996-09-26) le document en entier	12, 14-16,19

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema Internationale No

PCT/FR 99/01445

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB 1357731	A	26-06-1974	AUCUN	
FR 885716	A	23-09-1943	NL 63127 C	
US 4800076	A	24-01-1989	AU 611131 B	06-06-1991
			AU 1305588 A	15-09-1988
			CA 1306953 A	01-09-1992
			ES 2009187 A	01-09-1989
			GR 88100152 A,B	31-01-1989
			IE 61761 B	30-11-1994
			IT 1219857 B	24-05-1990
			JP 63243015 A	07-10-1988
			KR 9616196 B	06-12-1996
			NO 178094 B	16-10-1995
			NZ 223705 A	27-03-1990
			PH 24775 A	30-10-1990
			PT 86946 A,B	01-04-1988
			SE 503137 C	01-04-1996
			SE 8800786 A	14-09-1988
EP 720845	A	10-07-1996	FR 2729077 A	12-07-1996
			AT 155035 T	15-07-1997
			BR 9600411 A	03-03-1998
			CA 2166583 A	06-07-1996
			DE 69500420 D	14-08-1997
			DE 69500420 T	23-10-1997
			ES 2108537 T	16-12-1997
			JP 8231374 A	10-09-1996
			JP 8231373 A	10-09-1996
FR 2486800	A	22-01-1982	AUCUN	
WO 9629056	A	26-09-1996	AU 697767 B	15-10-1998
			AU 4930796 A	08-10-1996
			BR 9607668 A	16-06-1998
			CA 2211006 A	26-09-1996
			CZ 9702840 A	12-11-1997
			DE 29680194 U	19-03-1998
			EP 0814776 A	07-01-1998
			HU 9801175 A	28-08-1998
			JP 11502809 T	09-03-1999
			NO 974023 A	02-09-1997
			NZ 303085 A	25-11-1998
			PL 322267 A	19-01-1998
			SK 99797 A	14-01-1998
			US 5894019 A	13-04-1999